

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
(Direktor: Professor Dr. med. Ernst Kolb)

**Praeoperative spiographische Untersuchungen
über die Wirkung von "N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-
amino-3,5-dibrombenzyl)-ammoniumchlorid" auf
obstruktive Ventilationsstörungen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Karl-Hermann Schröder
aus Berlin

1969

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e. V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
(Direktor: Professor Dr. med. Ernst Kolb)

**Praeoperative spiographische Untersuchungen
über die Wirkung von "N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-
amino-3,5-dibrombenzyl)-ammoniumchlorid" auf
obstruktive Ventilationsstörungen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Karl-Hermann Schröder

aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med.Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr.med.Ernst K o l b

Korreferent: Professor Dr.med.Karl Ludwig R a d e n b a c h



**Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin**

Promoviert am: 22.5.1969

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	5
Allgemeine Bemerkungen	5
Die Bedeutung der Lungenfunktion für den postoperativen Verlauf	5
Die chronische Bronchitis	7
Pathologische Anatomie der chronischen Bronchitis	7
Funktionelle Auswirkungen der chronischen Bronchitis	7
Expektorantien	8
Bisolvon	9
Fragestellung der vorliegenden Arbeit	9
II. <u>Bisherige klinische Erfahrungen und pharmakologische Untersuchungen über Bisolvon</u>	9
Klinische Untersuchungsergebnisse	9
Experimentelle Untersuchungsergebnisse	10
III. <u>Eigene Untersuchungen</u>	11
Krankengut	11
Ursache der stationären Behandlung	12
Methodik der Untersuchungen	12
Kontrollgruppenuntersuchung	13
Untersuchte Merkmale	14
Versuchsanordnung für die Spirometrie	14
Bestimmung der spezifischen Ventilation	15
Paramagnetismus	15
Meßprinzip des Oxytest	16
Übersicht über die Versuchsanordnung	18

	Seite
IV. <u>Ergebnisse</u>	19
Nebenwirkungen	19
Subjektive Befunde	19
Methode der graphischen Darstellung der untersuchten Merkmale	20
Übersichtstabelle	21
Untersuchte Merkmale (Vitalkapazität, absolute und relative Sekundenkapazität, Atemgrenzwert direkt und indirekt, spezifi- sche Ventilation) mit Tabellen der 40 Patienten und der Kontrollgruppe	22
V. <u>Diskussion</u>	33
VI. <u>Zusammenfassung</u>	36
<u>Anhang</u>	37
Spirogramme vor und nach Bisolvon- behandlung	
<u>Literaturverzeichnis</u>	I
Lebenslauf	

I. Einleitung

Allgemeine Bemerkungen

Die Alterschirurgie gewinnt in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Gründe hierfür sind einmal die Zunahme der alten Menschen am Krankengut, zum anderen die Entwicklung verbesserter, schonender Anästhesiemethoden, die es dem Chirurgen erlauben, Patienten zu operieren, bei denen früher allein schon wegen des Alters von größeren Eingriffen abgeraten wurde (53, 48, 24).

Diese Zunahme der operativen Eingriffe im fortgeschrittenen Alter bringt für den Anästhesisten spezielle Probleme in der praeoperativen Vorbereitung zur Vermeidung postoperativer Komplikationen.

Während der operative Verlauf vom Anästhesisten im allgemeinen durch schonende, gut gesteuerte Anästhesietechnik beherrscht wird, beginnen die eigentlichen Schwierigkeiten meist postoperativ (55). Neben Herz- und Kreislauf- sind es vor allem pulmonale altersbedingte Veränderungen, die zu schweren Störungen führen können und den Operationserfolg in Frage stellen (6,25,56,43, 27,48,30,38,24).

Die Bedeutung der Lungenfunktion für den postoperativen Verlauf

Recht übereinstimmend wird in der Literatur die Bronchopneumonie als eine der häufigsten (zweithäufigsten)

Todesursachen nach Operationen bei älteren Patienten angegeben (34,42,2,40,30,11,24).

Als Ursache für diese hohe Komplikationsrate müssen die oft schon praeoperativ vorhandenen Lungenveränderungen angeschuldigt werden (56,2,43,27,11,13,38). So fanden z.B. Rodewald und Harms bei 1308 über 50-jährigen Patienten bei 375 Patienten = 28,7 % erhebliche obstruktive Ventilationsstörungen anlässlich praeoperativ durchgeführter Lungenfunktionsprüfungen (43). ZIMMERMANN stellte bei ähnlichen Untersuchungen bei 2/3 aller Patienten obstruktive Ventilationsstörungen fest, und zwar handelte es sich in der Hauptsache um chronische Bronchitiden und Emphysebronchitiden.

Angesichts solcher gravierenden Zahlen muß gefordert werden, wie es auch viele Autoren tun, daß bei allen älteren Patienten vor Operationen die gängigen Lungenfunktionsprüfungen durchgeführt werden, um bei eventuell vorhandenen Ventilationsstörungen diese symptomatisch oder auch wenn möglich kausal durch gezielte Therapie zu verbessern oder gar ganz zu beheben (26,43,48,7,17,13).

JOSS, ROSSIER und BÜHLMANN fanden bei ihren Untersuchungen, daß die Lungenfunktion bei über 60-jährigen lungen-gesunden Probanden deutlich unökonomischer wird: die Vitalkapazität nimmt vom 20.-70. Lebensjahr über 20 % ab, stärker als die Totalkapazität, was eine Vergrößerung des Residualvolumens zur Folge hat; die spezifische Ventilation steigt deutlich an, und die Atemreserve, gemessen als Atemgrenzwert, nimmt ab. Der Absolutwert des Atemgrenzwertes lag bei diesen Untersuchungen immer über 65 l./min (28). Insgesamt läßt sich aus diesen Ergebnissen folgern, daß schon bei lungengesunden Patienten eine

gewisse Disposition zu postoperativen pulmonalen Komplikationen vorhanden ist. Nach SCHERRER müssen die Registrierung der Vitalkapazität und der Sekundenkapazität die Grundlage bilden für die praeoperative Abklärung eventueller Lungenfunktionsstörungen (47). Die relative Sekundenkapazität hilft bei der Differenzierung von obstruktiven und restriktiven Veränderungen. Der Atemgrenzwert bildet eine notwendige Ergänzung bei der Beurteilung von obstruktiven Ventilationsstörungen.

Die chronische Bronchitis

Wie bereits erwähnt, finden sich bei praeoperativ untersuchten älteren Patienten gehäuft Ventilationsstörungen obstruktiver Natur, verursacht meist durch chronische Bronchitiden und Emphysebronchitiden, sowie Begleitbronchitiden bei anderen Lungenerkrankungen (25,56,43).

Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei der chronischen Bronchitis um eine Hyperaktivität und eine Hypertrophie der Schleimdrüse, um eine squamöse Metaplasie des Epithels, eine Infiltration der Submukosa mit entzündlichen Zellen und um eine Überproduktion an Schleim, die zur Obliteration der Bronchiolen führen kann (51,21,13, 41).

Funktionell bieten die chronische Bronchitis wie auch das Asthma bronchiale das Bild einer obstruktiven Ventilationsstörung (12). Dazu gehören eine Verminderung der absoluten Sekundenkapazität, eine Abnahme des direkt gemessenen Atemgrenzwertes sowie eine mäßige Abnahme der Vitalkapazität.

Ursache der Reduktion dieser Werte ist der zähflüssige Bronchialschleim, der zu einer erheblichen Zunahme der endobronchialen Strömungswiderstände führt, was eine Zunahme der Atemarbeit und damit einen vermehrten O_2 -Verbrauch zur Folge hat.

Expektorantien

Die Domäne der Behandlung der Funktionsstörungen bei den bronchitischen Erkrankungen haben neben den Antibiotika und atemgymnastischen Übungen zweifellos die sogenannten Expektorantien, die GORDENOFF unterteilt in die Sekretomotorika und Sekretolytika (18,19), die Übergänge beider sind jedoch fließend (22). Die Zugehörigkeit zur einen oder anderen Gruppe wird durch die stärker sekretomotorische oder sekretolytische Wirkung bestimmt. Während die Wirkung der Sekretomotorika im wesentlichen darin besteht, daß sie die Atmung anregen und nur geringe Sekretvermehrung bewirken, machen die Sekretolytika das Bronchialsekret, indem sie es verflüssigen, leichter expektorierbar und leichter resorbierbar (18,22,19).

Die bisher bekannten Sekretolytika entfalten meist recht gute sekretolytische Eigenschaften, nachteilig erscheint jedoch ihre relativ geringe therapeutische Wirkungsbreite (54,16,22). Es können schon bei optimaler Dosierung Nebenwirkungen auftreten, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle beim Emetin und bei den saponinhaltigen Mitteln, Ausbildung von J-Allergien und J-Strumen bei J-haltigen Mitteln, Entstehung von Azidosen bei Anwendung von Ammoniumchlorid.

Bisolvon

Auf der Suche nach besser verträglichen aber mindestens gleich gut wirksamen Mitteln, kam man neben vielen anderen auf das "Bisolvon", ein Benzylaminderivat des Vaszins, des Wirkstoffs der Heildroge *Adhatoda vasica* nees. Die Wirkung ist mit der des Emetins zu vergleichen, die Toxizität jedoch wesentlich geringer (14).

Chemie: N-Cyclohexyl - N - methyl - (2-amino - 3,5 - dibrombenzyl) -aminiumchlorid .

Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Im Zusammenhang mit Operationen und postoperativem Verlauf bei Patienten mit vorgeschädigter Atemfunktion wird von vielen Autoren immer wieder auf die große Bedeutung der praeoperativen Behandlung solcher Funktionsstörungen hingewiesen.

Aufgrund von zahlreichen Publikationen stellt sich hier die Frage, ob das Bisolvon einen Einfluß auf obstruktive Ventilationsstörungen ausübt (53,55).

II. Bisherige Erfahrungen und pharmakologische Untersuchungen über Bisolvon

Klinische Untersuchungen

Bei den rein klinischen Erfahrungsberichten stützt man sich vorwiegend auf subjektive Äußerungen der Patienten und schwer objektivierbare Befunde wie Besserung des Allgemeinbefindens, Abnahme des Hustenreizes etc.

So berichten ADELMANN, NEUFANG und KRUG über erleichtertes Abhusten, nach anfänglicher Steigerung geringere Auswurfmengen und verminderten Hustenreiz nach Bisolvonbehandlung (1,32,39). STAHLMANN und Mitarb. fanden einen Wirkungseintritt bereits zwei Stunden nach der ersten i.m.Injektion, verstärkte Expektoration, später Abnahme des Hustenreizes und der Sputummengen (51). Sie unterstreichen die gute Verträglichkeit des Bisolvons; bei parenteraler Verabreichung kam es zu keinen örtlichen Reizerscheinungen, ebenso wenig wurden Herz- und Kreislaufgrößen beeinträchtigt. Ähnlich äußern sich LOTZ, Kaurimski und Bein (16,35). Fischnaller und Schwarzenberg empfehlen aufgrund guter Erfahrungen das Bisolvon zur Sputumprovokation, es erleichtere die Sputumgewinnung und erhöhe damit die Trefferquote bei der Suche nach Tumorzellen im Bronchialsekret (15). Seyfarth verwendet Bisolvon zur Verkürzung der Eliminationszeit von Röntgenkontrastmittel nach Bronchographien. Nach Untersuchungen bei gleichen Patienten mit und ohne Bisolvon verringerte sich die Eliminationszeit nach Bisolvon um die Hälfte (50). Maurer berichtet, daß bei Tracheotomierten und Laryngektomierten die Bildung von Borken und Schleimpfröpfen unter Bisolvon deutlich zurückgehen (36).

Experimentelle Untersuchungen

Bei ihren experimentellen Untersuchungen fanden Krug, Köhler, Bürgi und Rogalla eine deutliche Abnahme der Sputumviskosität (33, 44,31,10). Bürgi hat die Verantwortlichkeit der sauren Mukopolysaccharide für die Sputumviskosität hervorgehoben und nachgewiesen, daß das Fasersystem dieser Mukopolysaccharide

im Sputum durch Bisolvon rarifiziert und fragmentiert wird (8,9).Baldamus und Gries fanden nach Bisolvontherapie eine statistisch signifikante Abnahme der Kohlehydrate im Sputum,den Bausteinen der Mukopolysaccharide und Mukoproteide des Schleims (5).Nach Merker kommt es bei elektronenmikroskopischer Betrachtung der Bronchialschleimhaut der Ratte unter Bisolvon zu einer Vermehrung und Auflockerung der Sekretgranula in den Becherzellen,ein Hinweis auf quantitative und qualitative Veränderungen des Schleims (37).JUNGE,GÜNTNER,HASLREITER,HESS, und LOOS objektivierten die Wirkung von Bisolvon durch Registrieren der Atemschleife.Sie fanden eine deutliche Abnahme der Atemarbeit nach Bisolvoninhalation (29).HAMM und HUNEKOHL kamen zu ähnlichen Ergebnissen (20).Eine Verbesserung der Sekundenkapazität und des Atemgrenzwertes stellte SEITH fest (49). Schließlich fanden ENGELHORN und PÜSCHMANN bei ihren pharmakologischen Untersuchungen eine deutlich expektierende Wirkung,eine mäßig hustenstillende und geringere emetische Wirkung als das Emetin.Nebenwirkungen auf Blutdruck und Atmung beobachteten sie erst in sehr hoher Dosierung,nicht jedoch in therapeutischen Dosismbereichen (14).

II. Eigene Untersuchungen

Krankengut

Aus der urologischen und chirurgischen Universitätsklinik der Freien Universität Berlin wurden 40 Patienten,5 Frauen und 35 Männer,mit einem Durchschnittsalter von 62,5 Jahren mit klinisch diagnostizierter Vorschädigung der Atemfunktion im Sinne von obstruktiven

Ventilationsstörungen spirometriert.

Ursache der stationären Behandlung auf der Chirurgie waren in der Hauptsache periphere Durchblutungsstörungen und Frakturen, in je einem Fall ein Bronchial-Ca und ein Fremdkörper in der Lunge mit chronischer Begleitbronchitis; auf der Urologie vor allem Erkrankungen der Prostata, Nierensteinleiden und Blasentumoren. Von den 40 Patienten hatten 3 ein Asthma bronchiale mit chronischer Bronchitis, 11 eine chronische Bronchitis und 24 eine chronische Emphysembrechitis. Alle Untersuchungen wurden praeoperativ durchgeführt.

Methodik

Im Prinzip handelt es sich um vergleichende Untersuchungen vor und nach Verabreichung von Bisolvon. Im Anschluß an die erste Spirometrie wurden die 40 Patienten fünf Tage mit dem Bronchosekretolytikum Bisolvon 3 x 4 mg/ die behandelt. Das Präparat wurde intramuskulär verabfolgt, da die parenterale Applikationsform auf einer Intensivstation von besonderem Interesse ist. Ferner bot diese Applikationsart die Gewähr, daß das Bisolvon auch tatsächlich wie verordnet verabfolgt worden ist. Nach der Behandlungsdauer von 5 Tagen wurden die Patienten wie bei der Erstuntersuchung spirometriert.

Bei den ersten 6 Patienten der Versuchsreihe wurde unmittelbar im Anschluß an die erste Spirometrie 4 mg Bisolvon i.v.injiziert und nach einstündigem Intervall erneut ein Spirogramm geschrieben. Da jedoch nach dieser i.v.Injektion nach einer Stunde weder subjektiv noch ob-

ektiv eine Änderung des Ausgangsbefundes nachzuweisen war, wurde bei den übrigen 36 Patienten auf diese einstündige Intervalluntersuchung verzichtet.

Um zu entscheiden, ob meßtechnische oder Lerneffekte die gefundenen Veränderungen bedingten, wurden zusätzlich 12 Patienten unter gleichen Voraussetzungen als Kontrollgruppe untersucht, die aber im Gegensatz zu den 40 behandelten Patienten in dem 5-tägigen untersuchungsfreien Intervall kein Bisolvon erhielten.

Es muß an dieser Stelle erwähnt werden, daß vom Untersucher viel Geschick und Erfahrung verlangt werden, um die Patienten zu guter Mitarbeit, die für diese Untersuchungen Voraussetzung ist, zu veranlassen. Wichtig ist es, den Patienten die Unsicherheit und das Angstgefühl zu nehmen, das bei einigen zu beobachten war, wenn sie bei abgeklemmter Nase durch das Mundstück atmen sollten. Aus diesem Grunde wurde den Patienten Gelegenheit gegeben, vor der eigentlichen Registrierung sich 5 - 10 Minuten an die veränderten Atembedingungen zu gewöhnen, um so die die Ergebnisse verfälschende Hyper- oder Hypoventilation auszuschließen oder möglichst gering zu halten. Es wurde ferner darauf geachtet, daß die Patienten wenigstens 2 Stunden vor der Untersuchung nichts gegessen hatten, da nach einer reichlichen Mahlzeit die Ventilationsgrößen deutlich geringer werden.

Auf sonstige Bemühungen zur Verbesserung der Ventilation (Atemübungen, andere Medikamente) wurde während der Behandlungsdauer bewußt verzichtet. Keiner der Patienten litt an einer manifesten Herzinsuffizienz, einige waren digitalisiert.

Untersuchte Merkmale

Vitalkapazität (inspiratorisch)

Absolute Sekundenkapazität

Relative Sekundenkapazität = Absolute Sekundenkapazität in % der Vitalkapazität, dient zur Differenzierung zwischen restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörungen, eine relative Sekundenkapazität unter 70 % zeigt eine Obstruktion an (45).

Atemgrenzwert direkt

Atemgrenzwert indirekt = Absolute Sekundenkapazität $\times 30$, zeigt, ob der direkt gemessene Atemgrenzwert der möglichen absoluten Sekundenkapazität entspricht.

$$\text{Spezifische Ventilation} = \frac{\text{Atemvolumen ml/min}}{\text{O}_2\text{-Verbrauch ml/min}}$$

Der Begriff stammt von ROSSIER und MEAN, er gibt Aufschluß über die Atemökonomie (45).

Versuchsanordnung

Alle Untersuchungen wurden am liegenden Patienten durchgeführt.

Die respiratorischen Untersuchungen wurden im offenen spirometrischen System vorgenommen und die statischen und dynamischen Lungenvolumina elektronisch errechnet und auf STPD bezogen. Die offene Spirometrie beruht auf dem Prinzip der Pneumotachographie nach FLEISCH (52,23). Ein

Pneumotachogramm wurde jedoch nicht aufgezeichnet, sondern das durch elektronische Integration errechnete Atemvolumen wurde mit Hilfe eines Koordinationsschreibers in Form des klassischen Spirogramms registriert. Die Vorteile der offenen Spirometrie sind offensichtlich. Durch die ausschließliche elektronische Arbeitsweise sowie durch den elektrischen Antrieb des Gerätes werden mechanische Widerstände ausgeschaltet und damit eine volumengenaue Registrierung ermöglicht.

Die Ausmessung der Volumina geschah durch Summierung der einzelnen Atemzüge mittels eines Zirkels, bei unregelmäßiger Atmung wurde über längere Zeiträume gemessen. Vor jeder Messung wurde die Volumenregistrierung so geeicht, daß 2 cm Ausschlag einem Liter entsprachen.

Der zur Ermittlung der spezifischen Ventilation notwendige Sauerstoff wurde aus der Differenz des Sauerstoffgehaltes von In- und Expirationsluft bestimmt.

Zur Trennung von In- und Expirationsluft wurde auf den Pneumotachographiekopf ein Rubenventil aufgesetzt. Geatmet wurde normale Zimmerluft, aus dem Expirationsschenkel wurde die ausgeatmete Luft über eine pneumatische Leitung dem Meßgerät zugeführt. Als Meßgerät für den Sauerstoffgehalt in der Expirationsluft diente der "Oxytest" der Firma Hartmann u. Braun.

Paramagnetismus

Im Gegensatz zu fast allen anderen Gasen ist Sauerstoff stark paramagnetisch. Paramagnetismus ist ein Magnetismus, den alle Stoffe mit atomarem magnetischem Moment besitzen. Diese physikalische Eigenschaft haben außer dem Sauerstoff lediglich in geringem Maße einige Stick- und

Chloroxyde (NO , NO_2 , ClO_2), alle übrigen Gase sind schwach diamagnetisch und werden daher im Vergleich zum Sauerstoff nicht wirksam.

Diese Tatsache, sowie die Eigenschaft des Paramagnetismus mit zunehmender Temperatur abzunehmen (Curie'sches Gesetz), bildeten die Grundlage für dieses spezifische Meßverfahren.

Meßprinzip des Oxytest

Das zu untersuchende Gasgemisch, in diesem Falle die Expirationsluft des Patienten, wird in das Feld eines kräftigen Dauermagneten gebracht. Enthält das Meßgas Sauerstoff, so drängt es infolge der paramagnetischen Eigenschaft des Sauerstoffs an den Ort größter Kraftflußdichte. An dieser Stelle befindet sich ein elektrisch geheizter Draht, der das Gas in seiner unmittelbaren Umgebung erwärmt. Da mit zunehmender Temperatur der Paramagnetismus abnimmt, wird das erwärmte Gas von dem nachströmenden Gas verdrängt. Es entsteht auf diese Weise ein sogenannter paramagnetischer Wind, dessen Geschwindigkeit dem Sauerstoffgehalt des Meßgases direkt proportional ist. Die Messung dieser Strömung erfolgt durch den Heizdraht, der zu diesem Zweck als temperaturabhängiger Widerstand ausgebildet ist und in einem Zweig einer Wheatstone'schen Brücke liegt. Der Sauerstoffgehalt in dem untersuchten Gasgemisch kann direkt in Volumen% abgelesen werden. Als Bezugs- wert wird der Sauerstoffgehalt in der atmosphärischen Luft verwendet, der recht konstant 21 Vol% beträgt.

Zur Überprüfung der Meßgenauigkeit wurde vor jeder Patientenmessung der Sauerstoffgehalt in Stickstoff einer nach Scholander analysierten Bombe gemessen. Dabei wurde in gleicher Weise verfahren wie bei der Patientenmessung, d.h. der Zeiger am Meßgerät wurde auf 21 Vol% eingestellt, dann wurde das mit dem bekannten Sauerstoffgehalt verwendete Prüfgas eingeschlossen. Dabei zeigte sich eine sehr genaue Übereinstimmung der gemessenen Sauerstoffkonzentration am Anzeigegerät des Oxytest mit dem bekannten Wert. Allerdings war eine Korrektur des Prüfpunktes von 21 Vol% von Zeit zu Zeit erforderlich. Diese Korrektur wurde auch laufend während der Patientenmessung vorgenommen.

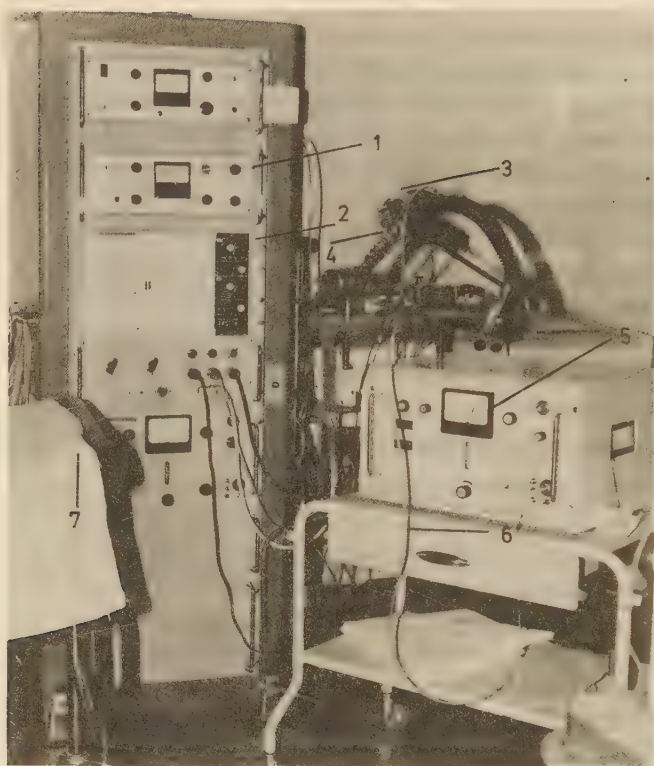


Abb.1

Übersicht über die Versuchsanordnung

1. Elektronischer Integrator für die Errechnung der statischen und dynamischen Lungenvolumina
2. Koordinatenschreiber
3. Rubenventil
4. Pneumotachographiekopf mit Mundstück
5. Oxytest
6. Pneumatische Leitung für die Expirationsluft zum Oxytest
7. Patientenliege

IV. Ergebnisse

Unangenehme Nebenwirkungen mit Störung des Allgemeinbefindens wurden nicht beobachtet. Lediglich bei zwei Patienten trat am zweiten und dritten Tag an der Injektionsstelle eine ca. handtellergröße Hautrötung auf, an der sich akneähnliche Effloreszenzen ausbildeten. Nach Absetzen des Bisolvons nach der 5-tägigen Therapiedauer bildeten sich diese Erscheinungen schnell zurück.

Zur Erhebung der subjektiven Befunde wurden die Patienten gezielt befragt, ob der Hustenreiz nachgelassen habe, ob das Abhusten und die Atmung leichter geworden seien. In der Hauptsache äußerten die Patienten, daß die Auswurfmenge nach anfänglicher Steigerung etwas geringer geworden sei, vor allem habe der ständige Hustenreiz nachgelassen. Sieben Patienten berichteten über erleichterte Atmung und damit über eine Verbesserung des Allgemeinbefindens. Übereinstimmend wurde von den Patienten, die eine Verbesserung verspürten, geäußert, daß die Besserung sich etwa am zweiten Behandlungstag eingestellt hätte und ihr Maximum am dritten oder vierten Tag erreichte.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß zwei der Patienten während des stationären Aufenthaltes verstorben sind, im Anschluß an durchgeführte Operationen. In einem Fall war die Todesursache ein Nierenversagen, im anderen eine Bronchopneumonie mit Herz-Kreislaufversagen.

Im Folgenden sollen nun die zur Überprüfung der Wirksamkeit des Bisolvons herangezogenen Merkmale aufgezeichnet werden.

Um zu veranschaulichen, inwieweit im Rahmen der Untersuchungen systematische Veränderungen in einer bestimmten Richtung (Verbesserung oder Verschlechterung) aufgetreten sind, wurden Tabellen angefertigt, bei denen für jedes Merkmal die Werte der einzelnen Patienten vor der Behandlung auf der Abszisse den Werten nach der Behandlung auf der Ordinate gegenübergestellt sind (Abbildungen: 2,4,6,8,10,12). Jeder Patient wird in diesen Abbildungen durch einen Punkt repräsentiert. So bedeuten alle Punkte, die oberhalb der eingezeichneten Diagonale liegen, eine Besserung, alle Punkte unterhalb eine Verschlechterung, nur bei der spezifischen Ventilation verhält es sich umgekehrt. Punkte, die auf der Diagonalen liegen würden, wurden nicht eingezeichnet, bei diesen Patienten haben sich die einzelnen Merkmale unter der Therapie nicht verändert. Aus den Abbildungen 3,5,7,9,11,13 geht hervor, um wieviel % vom Ausgangswert sich die Merkmale verändert haben. Die Kontrollgruppenergebnisse werden in den Abbildungen 14 und 15 dargestellt, und schließlich sind in der Tabelle I alle Meßwerte der 40 behandelten Patienten aufgezeigt.

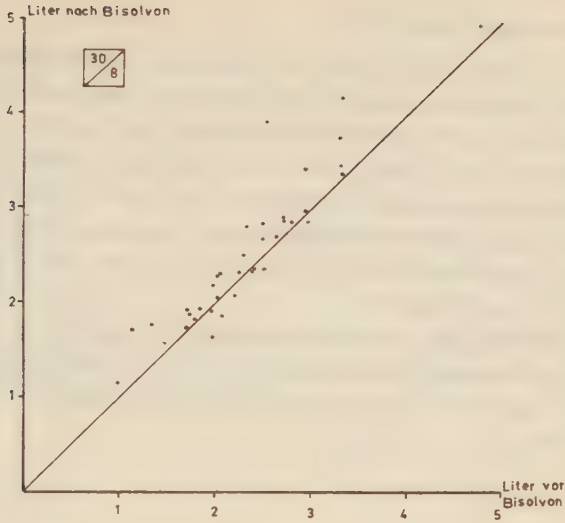
Tabelle I

PATIENTEN	VITALKAPAZITÄT			SEKUNDENKAPAZITÄT			ABSOL. SEKUNDENKAPAZITÄT			RELAT. SEKUNDENKAPAZITÄT			ATEMGRENZWERT DIREKT			ATEMGRENZWERT INDIREKT			SPEZIFISCHE VENTILATION		
	vor	nach	Änderg.	vor	nach	Änderg.	vor	nach	Änderg.	vor	nach	Änderg.	vor	nach	Änderg.	vor	nach	Änderg.	vor	nach	Änderg.
S.E. 62 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,5	2,8	+12,0	0,92	1,15	+25,0	36,8	47,1	+11,7	47,1	55,5	+8,4	27,6	34,5	+25,0	22,6	30,0	+11,3	18,3	20,0	+9,3
W.A. 66 J. ♂ Chron. Bronchitis	2,9	3,4	+17,3	1,25	1,6	+28,0	43,0	47,0	+9,3	47,0	49,0	+4,3	37,5	48,0	+28,0	18,3	18,0	-2,7	18,3	18,0	-2,7
H.W. 64 J. ♂ Chron. Bronchitis	2,9	2,9	+0,0	1,37	1,64	+19,7	47,2	55,6	+8,4	55,6	49,0	-6,6	47,5	49,0	+2,5	49,1	49,1	+0,0	49,1	49,1	+0,0
Q.S. 63 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,5	2,8	+12,0	1,52	1,57	+3,3	61,0	66,0	+5,0	66,0	66,0	+0,0	23,3	40,0	+70,8	45,5	47,0	+3,3	40,0	40,0	+0,0
M.H. 68 J. ♂ Chron. Bronchitis	1,67	1,78	+6,58	0,688	0,92	+33,3	41,5	51,7	+24,6	26,8	35,0	+30,5	35,0	35,0	+0,0	20,6	20,6	+0,0	20,6	20,6	+0,0
M.R. 69 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,9	2,8	-3,4	1,45	1,45	+0,0	49,0	49,0	+0,0	49,0	49,0	+0,0	43,5	43,5	+0,0	36,1	36,1	+0,0	36,1	36,1	+0,0
M.K. 59 J. ♂ Emph.-Bronchitis	3,3	3,3	+0,0	2,12	2,15	+1,4	64,4	65,0	+0,6	65,0	50,5	-28,5	50,5	50,5	+0,0	63,4	63,4	+0,0	63,4	63,4	+0,0
H.B. 64 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,16	2,16	+0,0	1,1	1,16	+5,5	49,6	51,0	+2,4	51,0	53,6	+5,2	27,5	28,6	+4,0	33,0	34,6	+5,0	33,0	34,6	+5,0
S.G. 36 J. ♀ Chron. Bronchitis	1,69	1,87	+10,6	0,76	0,96	+26,3	43,1	49,6	+15,1	49,6	51,0	+2,4	23,9	28,6	+20,1	22,8	28,6	+24,1	22,8	28,6	+24,1
M.K. 63 J. ♂ Chron. Bronchitis	1,3	1,75	+36,0	0,65	0,73	+12,3	38,7	39,0	+0,3	39,0	39,0	+0,0	25,2	27,6	+9,5	19,5	21,9	+12,3	19,5	21,9	+12,3
K.H. 59 J. ♂ Chron. Bronchitis	2,64	2,7	+2,3	1,095	1,43	+30,6	41,5	51,0	+23,0	30,1	36,7	+22,0	36,7	36,7	+0,0	32,8	32,8	+0,0	32,8	32,8	+0,0
M.K. 63 J. ♂ Chron. Bronchitis	1,76	1,78	+1,2	0,92	1,05	+14,1	54,0	59,0	+9,3	54,0	59,0	+9,3	25,0	31,0	+24,0	21,6	21,6	+0,0	21,6	21,6	+0,0
S.W. 71 J. ♂ Chron. Bronchitis	2,25	2,3	+4,3	0,84	1,0	+19,0	37,2	43,5	+17,0	25,9	28,6	+10,8	28,6	28,6	+0,0	23,2	30,0	+29,3	23,2	30,0	+29,3
G.O. 70 J. ♂ Chron. Bronchitis	1,95	1,63	-16,4	0,65	0,65	+0,0	33,3	40,0	+20,4	40,0	40,0	+0,0	27,0	27,5	+1,8	19,5	19,5	+0,0	27,0	27,5	+1,8
Q.H. 52 J. ♂ Chron. Bronchitis	3,4	6,2	+82,0	1,15	2,45	+110,6	25,3	61,9	+145,0	38,6	40,7	+5,4	40,7	40,7	+0,0	34,5	34,5	+0,0	34,5	34,5	+0,0
N.H. 59 J. ♂ Emph.-Bronchitis	1,18	1,72	+45,6	0,73	0,94	+28,6	61,8	62,2	+0,6	62,2	62,2	+0,0	29,7	29,7	+0,0	21,9	21,9	+0,0	21,9	21,9	+0,0
K.E. 60 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,65	2,9	+9,1	1,1	1,4	+27,3	39,5	39,0	-1,2	39,5	41,0	+3,8	41,0	41,0	+0,0	33,0	34,2	+3,6	33,0	34,2	+3,6
R.E. 79 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,04	2,3	+13,7	0,54	1,17	+110,6	26,4	51,0	+90,0	43,0	43,0	+0,0	29,5	29,5	+0,0	21,9	21,9	+0,0	21,9	21,9	+0,0
W.O. 66 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,5	2,65	+6,0	1,55	1,48	-4,5	62,0	46,0	-28,0	35,8	28,6	-25,0	35,8	35,8	+0,0	46,2	35,8	-28,0	46,2	35,8	-28,0
H.P. 71 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,8	2,86	+2,0	1,09	1,18	+8,3	39,0	41,4	+6,1	41,4	41,4	+0,0	22,8	22,8	+0,0	19,4	19,4	+0,0	19,4	19,4	+0,0
J.K. 82 J. ♂ Emph.-Bronchitis	1,96	2,2	+11,0	1,0	1,15	+15,0	51,0	56,0	+9,6	36,0	36,0	+0,0	29,7	30,0	+1,0	21,9	21,9	+0,0	21,9	21,9	+0,0
S.L. 61 J. ♂ Emph.-Bronchitis	1,83	1,9	+8,2	0,655	0,655	+0,0	36,0	36,0	+0,0	36,0	36,0	+0,0	29,7	29,7	+0,0	19,4	19,4	+0,0	19,4	19,4	+0,0
R.E. 71 J. ♂ Emph.-Bronchitis	1,95	1,93	-1,2	0,935	0,86	-8,0	44,0	44,5	+1,2	44,5	44,5	+0,0	34,2	34,2	+0,0	21,9	21,9	+0,0	21,9	21,9	+0,0
S.W. 67 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,38	2,33	-2,1	1,02	1,14	+11,7	43,0	49,0	+14,0	49,0	49,0	+0,0	34,2	34,2	+0,0	21,9	21,9	+0,0	21,9	21,9	+0,0
V.B. 80 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,35	2,84	+20,6	1,23	1,34	+9,0	49,0	50,0	+2,0	50,0	50,0	+0,0	44,5	44,5	+0,0	34,2	34,2	+0,0	34,2	34,2	+0,0
S.A. 70 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,35	2,84	+20,6	1,23	1,34	+9,0	49,0	50,0	+2,0	50,0	50,0	+0,0	44,5	44,5	+0,0	34,2	34,2	+0,0	34,2	34,2	+0,0
K.W. 65 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,4	2,38	-0,8	1,1	1,41	+28,2	45,5	49,0	+7,5	49,0	49,0	+0,0	44,5	44,5	+0,0	34,2	34,2	+0,0	34,2	34,2	+0,0
N.W. 67 J. ♂ Chron. Bronchitis	1,47	1,9	+30,0	0,76	0,91	+19,7	49,0	50,0	+2,0	50,0	50,0	+0,0	44,5	44,5	+0,0	34,2	34,2	+0,0	34,2	34,2	+0,0
Q.A. 48 J. ♂ Chron. Bronchitis	2,04	2,05	+0,5	1,23	1,23	+0,0	49,0	49,0	+0,0	49,0	49,0	+0,0	44,5	44,5	+0,0	34,2	34,2	+0,0	34,2	34,2	+0,0
K.P. 39 J. ♂ Chron. Bronchitis	2,24	2,4	+9,0	1,43	1,66	+16,1	50,0	50,0	+0,0	50,0	50,0	+0,0	44,5	44,5	+0,0	34,2	34,2	+0,0	34,2	34,2	+0,0
F.G. 67 J. ♂ Chron. Bronchitis	2,3	2,3	+0,0	1,2	1,2	+0,0	49,0	49,0	+0,0	49,0	49,0	+0,0	44,5	44,5	+0,0	34,2	34,2	+0,0	34,2	34,2	+0,0
H.G. 61 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,2	2,3	+4,5	1,59	1,66	+4,4	72,0	70,5	-2,0	70,5	70,5	+0,0	47,5	50,0	+5,2	47,5	49,0	+2,5	47,5	49,0	+2,5
H.H. 47 J. ♂ Chron. Bronchitis	2,1	2,06	-2,4	1,09	0,95	-12,0	51,5	51,5	+0,0	51,5	51,5	+0,0	32,8	38,0	+57,2	32,8	38,0	+57,2	32,8	38,0	+57,2
S.R. 59 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,64	2,64	+0,0	1,194	1,17	-1,8	54,0	52,0	-3,7	54,0	52,0	-3,7	33,4	37,5	+12,3	33,4	35,1	+6,4	33,4	35,1	+6,4
S.W. 73 J. ♂ Chron. Bronchitis	2,54	2,9	+15,0	1,64	1,79	+9,15	64,5	64,5	+0,0	64,5	64,5	+0,0	38,0	43,0	+13,2	49,2	49,2	+0,0	49,2	49,2	+0,0
S.H. 59 J. ♂ Chron. Bronchitis	2,9	2,9	+0,0	2,5	3,0	+20,0	52,5	52,5	+0,0	52,5	52,5	+0,0	51,5	52,0	+0,5	75,0	90,0	+20,0	75,0	90,0	+20,0
F.G. 69 J. ♂ Emph.-Bronchitis	3,68	3,72	+1,1	1,76	1,76	+0,0	47,2	46,5	-1,5	47,2	46,5	-1,5	40,0	44,0	+10,0	48,0	52,2	+8,0	48,0	52,2	+8,0
R.P. 57 J. ♂ Emph.-Bronchitis	3,52	3,45	-2,0	1,58	1,81	+14,5	47,2	52,5	+15,0	52,5	52,5	+0,0	38,6	37,5	-2,8	47,4	54,3	+14,5	47,4	54,3	+14,5
R.P. 68 J. ♂ Emph.-Bronchitis	2,7	2,9	+7,0	1,47	1,58	+7,5	54,5	54,5	+0,0	54,5	54,5	+0,0	35,0	41,0	+17,2	44,1	47,4	+7,5	44,1	47,4	+7,5

Vitalkapazität

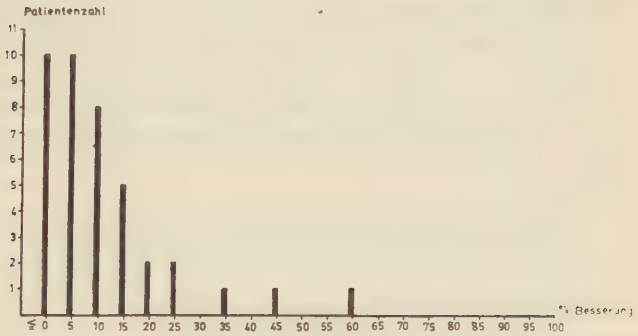
Von den 40 Patienten, die mit 3 x 4 mg Bisolvon täglich behandelt wurden, haben sich 30 Patienten gebessert, 2 blieben stationär und bei 8 Patienten war eine Verschlechterung eingetreten. Bei einem Mittelwert von 2,34 l als Ausgangswert und 2,51 l nach der 5-tägigen Behandlung ergibt sich eine mittlere Besserung um 7,25 %. Mit Hilfe des paarweisen T-Testes⁺⁾ wurde untersucht, ob diese Verbesserung der Vitalkapazität auf die Behandlung mit Bisolvon zurückzuführen ist oder ob die Abweichungen von den Ausgangswerten nur zufälliger Natur sind. Als Signifikanzniveau wurde das 5 % Test - Niveau zugrunde gelegt. Bei einem Mittelwert von 0,185 und einer Streuung von 0,087 ergibt sich ein T-Wert von 3,495 bei 39 Freiheitsgraden. Die Mittelwerte sind somit sogar signifikant mit $p = \text{unter } 0,01$ verschieden, das heißt, die Verbesserung der Vitalkapazität ist eindeutig auf die Behandlung mit Bisolvon zurückzuführen. Im Gegensatz hierzu zeigten die 12 Patienten der Kontrollgruppe eine Abweichung vom Ausgangswert, die durchweg zufälliger Natur ist, was durch den paarweisen T - Test bestätigt wird.

⁺⁾ Herrn Professor Fuchs danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung des Materials



Vitalkapazität
vor u. nach Gabe von 3x4mg Bisolvon im./die über 5 Tage
bei 40 Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen

Abb.2



Vitalkapazität
nach 5-tägiger Therapie mit 3x4mg Bisolvon im./die bei 40 Patienten

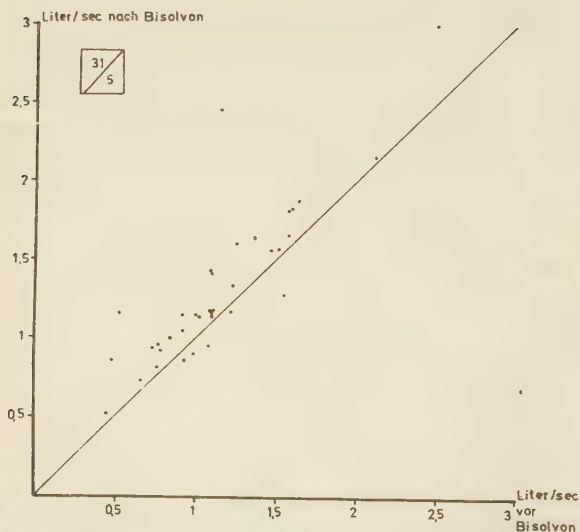
Abb.3

Absolute Sekundenkapazität

Bei diesem Merkmal zeigten 31 Patienten eine Besserung, 4 blieben stationär und 5 haben sich verschlechtert.

Bei einer mittleren Sekundenkapazität von 1,127 l als Ausgangswert und 1,281 l nach der Therapie ergibt sich eine durchschnittliche Besserung von 13,65 %. Hier sei hervorgehoben, daß 3 Patienten eine Verbesserung um über 80 % und immerhin 16 Patienten eine Verbesserung zwischen 10 und 35 % aufwiesen.

Auch hier sind die Mittelwerte mit $p =$ unter 0,01 signifikant voneinander verschieden, bei der Kontrollgruppe dagegen sind die Abweichungen nach dem T-Test nur zufälliger Natur.



absolute Sekundenkapazität
vor u. nach Gabe von 3x4 mg Bisolvon im./die über 5 Tage
bei 40 Patienten mit obstruktiven Ventilationsstörungen

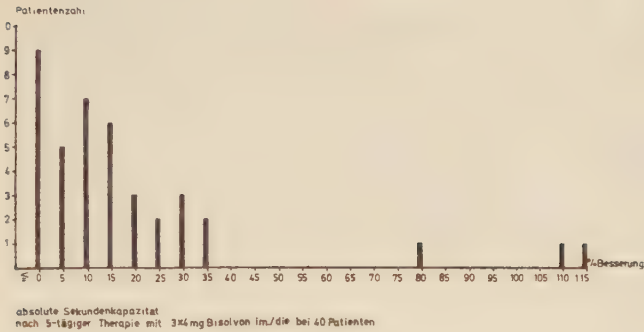


Abb. 5

Relative Sekundenkapazität

26 Patienten haben sich verbessert, 12 wiesen eine Verschlechterung auf und 2 blieben unverändert. Die mittlere relative Sekundenkapazität vor der Behandlung betrug 47,5 %, nach der Therapie 51,5 %, daraus ergibt sich eine durchschnittliche Besserung von 3,4 %. Bei dem T-Test mit $t = 1,721$ findet sich nur eine schwache Signifikanz mit $p = \text{knapp unter } 0,05$.

Bei den Vergleichsuntersuchungen der Kontrollgruppe sind die Abweichen ebenfalls nur zufällig.

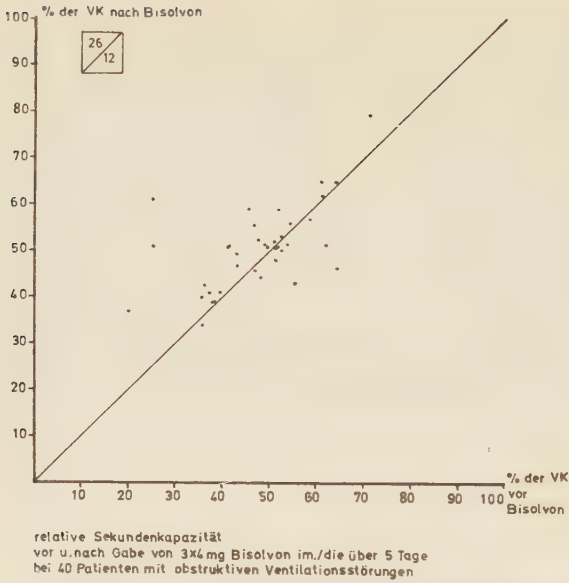


Abb. 6

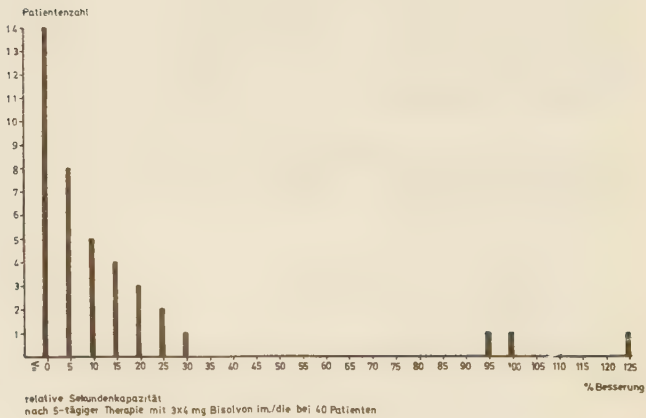


Abb. 7

Atemgrenzwert direkt

32 Patienten haben sich gebessert, 3 blieben stationär und 5 verschlechterten sich. Bei einem Mittelwert von 31,8 vorher und 35,4 l nachher findet sich eine mittlere Besserung von 11,4 %. Der Paarweise T-Test ergibt mit $t = 3,80$ bei 39 Freiheitsgraden eine deutliche Signifikanz mit $p =$ unter 0,01, im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit $t = 0,221$ bei 11 Freiheitsgraden.

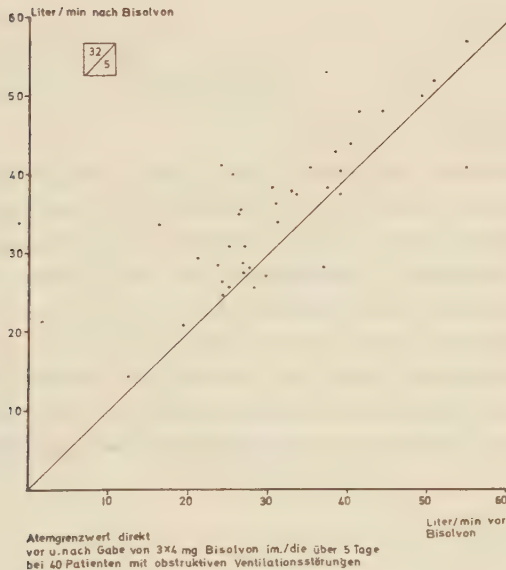


Abb. 8

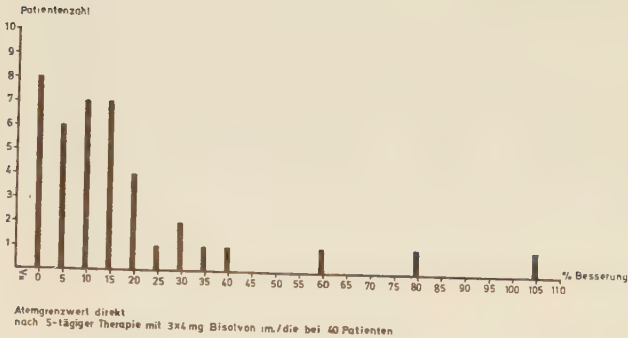


Abb. 9

Atemgrenzwert indirekt

Der indirekte Atemgrenzwert ergibt sich, wie bereits angedeutet, durch Multiplikation der absoluten Sekundenkapazität mit 30 und dient zur Überprüfung des direkt gemessenen Atemgrenzwertes. Aus diesem Grunde ergibt sich eine zahlenmäßige Parallelität zur absoluten Sekundenkapazität, es wird daher hier auf Zahlenangaben verzichtet. Nach den errechneten Werten darf auf eine gute Mitarbeit der Patienten bei der Bestimmung des direkt gemessenen Atemgrenzwertes geschlossen werden.

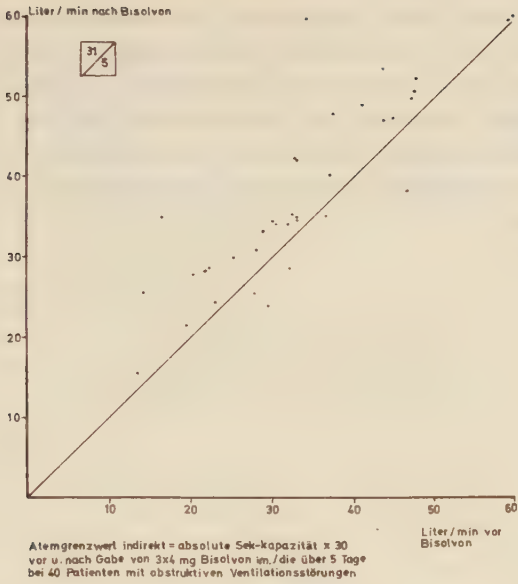


Abb. 10

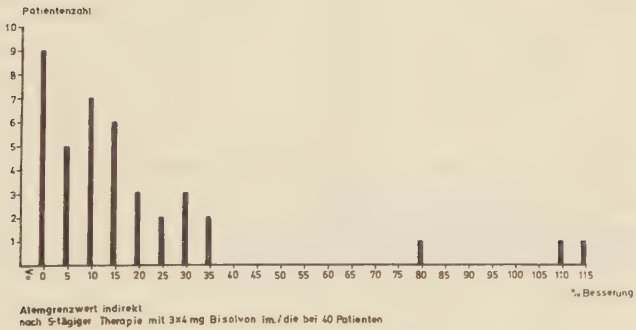


Abb. 11

Spezifische Ventilation

29 Patienten haben sich gebessert, 2 blieben unverändert und 9 zeigten eine Verschlechterung. Bei einem Mittelwert von 21,6 vorher und 20,4 nachher (nach der Therapie) ergibt sich eine mittlere Besserung von 5,6 %. Auch diese Besserung ist nach dem paarweisen T-Test mit $p = \text{unter } 0,05$ schwach signifikant im Gegensatz zur Kontrollgruppe.

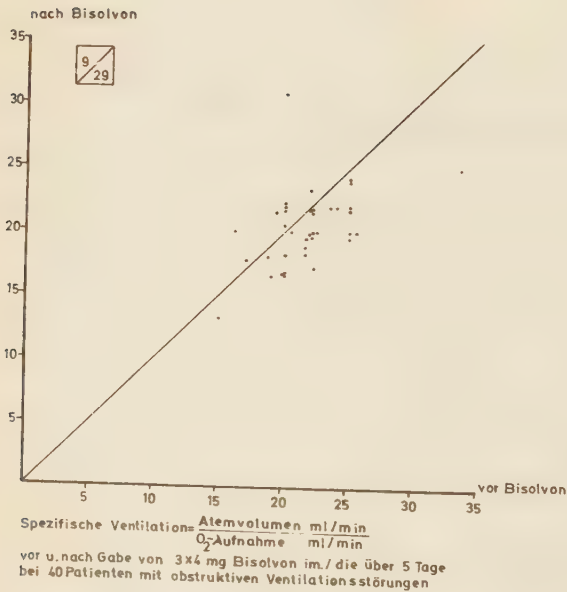


Abb. 12

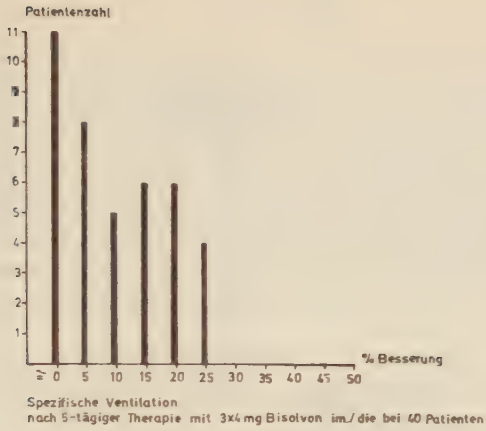


Abb.13

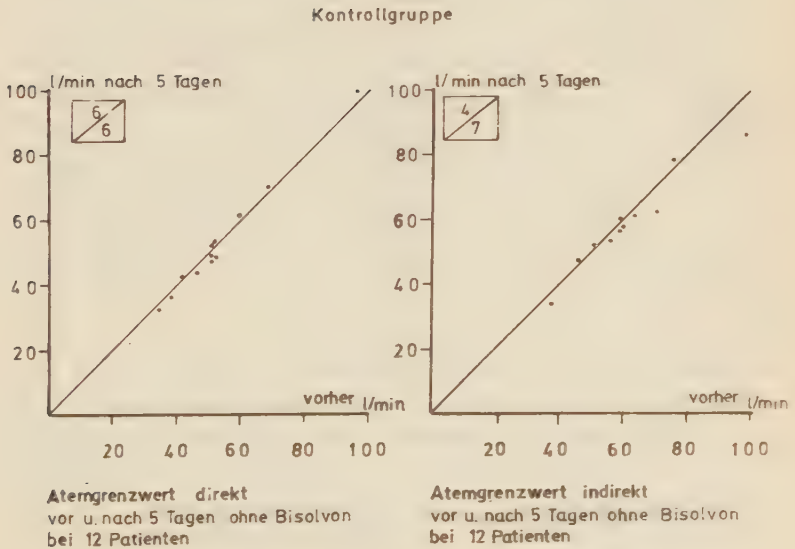
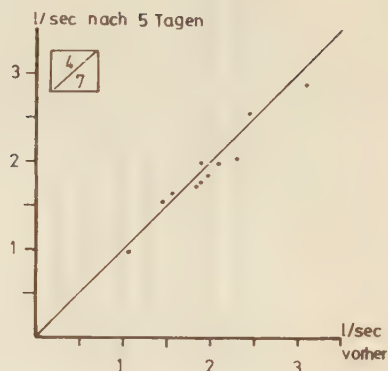
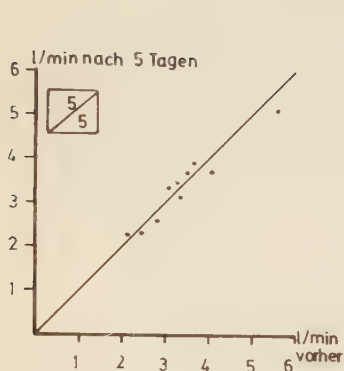


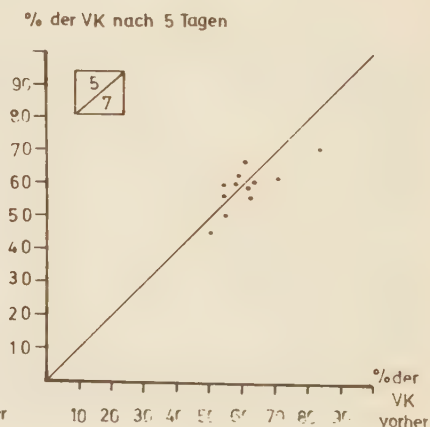
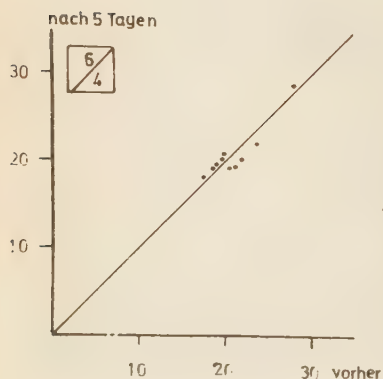
Abb.14

Kontrollgruppe



Vitalkapazität
vor u. nach 5 Tagen ohne Bisolvon
bei 12 Patienten

absolute Sekundenkapazität
vor u. nach 5 Tagen ohne Bisolvon
bei 12 Patienten



Spezifische Ventilation
vor u. nach 5 Tagen ohne Bisolvon
bei 12 Patienten

relative Sekundenkapazität
vor u. nach 5 Tagen ohne Bisolvon
bei 12 Patienten

V. Diskussion

Aufgrund der erzielten Ergebnisse muß die Fragestellung, ob das Bisolvon einen Einfluß auf obstruktive Ventilationsstörungen ausübt, eindeutig bejaht werden.

Die Möglichkeit, daß die eingetretenen Besserungen bei den einzelnen Merkmalen auf einen Lerneffekt zurückgeführt werden müssen, kann anhand der Resultate bei den Kontrollgruppenuntersuchungen verworfen werden.

Die in den Ergebnissen angeführten Mittelwerte sollen einen Eindruck vermitteln von der durchschnittlichen Größenordnung der obstruktiven Ventilationsstörungen bei den 40 Patienten. So weist eine mittlere relative Sekundenkapazität von 47,5 % im Vergleich zu dem von TIFFENEAU und anderen angegebenen Wert von 70 % (3) als untere Normgrenze auf erhebliche obstruktive Ventilationsstörungen hin. Die zahlenmäßig im Gegensatz zu den übrigen Merkmalen relative gering erscheinende Besserung erklärt sich aus der Tatsache, daß die relative Sekundenkapazität ermittelt wird, indem die absolute Sekundenkapazität in % der Vitalkapazität bestimmt wird. Ändert sich die Vitalkapazität stärker als die absolute Sekundenkapazität, so kann der Zahlenwert der relativen Sekundenkapazität gering erscheinen, obwohl sich die Ventilationsleistung erheblich gebessert hat.

Der mittlere Atemgrenzwert betrug bei den 40 Patienten vor der Untersuchung 31,8 l. Bedenkt man, daß BÜHLMANN und ROSSIER bei ihren Untersuchungen an über 60-jährigen lüftungsgesunden Probanden nie einen Wert unter 65 l registrierten, so erkennt man auch an diesem Merkmal die

schwere durchschnittliche Obstruktion der untersuchten Patienten.

Der Atemgrenzwert und die absolute Sekundenkapazität werden in gleicher Weise von endobronchialen Strömungswiderständen beeinträchtigt. Besitzt das Bisolvon tatsächlich die Eigenschaft, durch Verflüssigung des Bronchialsekrets die Obstruktion zu vermindern, indem es die obstruierenden Schleimmassen leichter resorbierbar und besser expektorierbar macht, so ist zu erwarten, daß sich diese Merkmale bei den gleichen Patienten entweder gleichsinnig verbessern, stationär bleiben oder verschlechtern. Diese Erwartungen wurden, wie es die Abbildungen 5 und 9 zeigen, bestätigt. Naturgemäß gibt es bei der Bestimmung des direkten Atemgrenzwertes die meisten Fehlermöglichkeiten, z.B. durch unterschiedliche Atemfrequenzen bei den Vergleichsuntersuchungen durch zu tiefe oder zu flache Atemvolumina und schließlich durch mangelhafte Mitarbeit der Patienten. Um diese Fehlerquote möglichst gering zu halten, und um die Bestimmungen vor und nach der Therapie vergleichen zu können, wurde den Patienten vom Untersucher eine möglichst gleichmäßige Frequenz mit 5 Atemzügen/ 10 Sekunden durch Kommando vorgeschrieben. Ferner diene der indirekt bestimmte Atemgrenzwert dazu, die optimale Registrierung des direkt bestimmten Atemgrenzwertes zu überprüfen. Die Abbildungen 8 und 10 zeigen die annähernde zahlenmäßige Parallelität des direkt und indirekt bestimmten Atemgrenzwertes, woraus zumindest auf eine gute Mitarbeit der Patienten geschlossen werden darf.

Problematisch erscheint die Auswertung der Ergebnisse bei der spezifischen Ventilation. Sie stellt, wie bereits angedeutet, eine Beziehung dar zwischen Ventilation (Atemminutenvolumen) und Sauerstoffaufnahme, sie er -

möglichst somit Aussagen über die Atemökonomie. Die spezifische Ventilation ist eine dimensionslose Größe, hohe Werte sprechen für unökonomische, dementsprechend niedrige Werte für ökonomische Atmung. ROSSIER, BÜHLMANN und WIESINGER geben 28 als Sollwert für die spezifische Ventilation an (45,46,4). Obwohl bei der Ausgangsuntersuchung der 40 Patienten nur ein Mittelwert von 21,6 gefunden wurde, haben sich die Patienten dennoch um durchschnittlich 5,6 % gebessert. Die von verschiedenen Autoren gefundenen Normalwerte weichen zum Teil erheblich von dem von ROSSIER, BÜHLMANN und WIESINGER angegebenen Sollwert 28 für die spezifische Ventilation ab. Das mag zum Teil daran liegen, daß einige Autoren bei der Berechnung der spezifischen Ventilation die unkorrigierten Werte, andere aber das Atemminutenvolumen in BTPS und den Sauerstoffverbrauch in STPD eingesetzt haben (45, 4). Ferner sei bemerkt, daß jede Abweichung von der Normventilation eine Veränderung der spezifischen Ventilation zur Folge haben kann. Trotz dieser bei der spezifischen Ventilation aufgezeigten Besonderheiten müssen die Veränderungen dieses Merkmals als Bisolvonwirkung aufgefaßt werden, einmal, weil alle Untersuchungen unter gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, zum anderen, weil bei den Kontrollgruppenuntersuchungen die Abweichungen wieder nur zufälliger Natur sind und statistisch nicht signifikant sind.

Abschließend darf gesagt werden, daß das Bisolvon eine deutlich positive Wirkung auf obstruktive Ventilationsstörungen ausübt und somit eine Bereicherung für die praeoperative Vorbereitung von Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion darstellt.

VI. Zusammenfassung

Bei 40 Patienten wurde das Bronchosekretolytikum Bisolvon auf seine Wirkung bei obstruktiven Ventilationsstörungen untersucht. Nach der Ausgangsuntersuchung erhielten alle Patienten 5 Tage lang 3 mal 4 mg Bisolvon intramuskulär injiziert. Anschließend wurde eine Kontrolluntersuchung durchgeführt. Zur Objektivierung einer eventuellen Bisolvonwirkung dienten folgende Merkmale: Vitalkapazität, absolute Sekundenkapazität, relative Sekundenkapazität, Atemgrenzwert direkt, Atemgrenzwert indirekt und die spezifische Ventilation.

Mit Hilfe einer Kontrollgruppe von 12 Patienten, die kein Bisolvon erhielten, konnten meßtechnische Fehler und Lerneffekte ausgeschlossen werden. Bei einer statistischen Betrachtung der Ergebnisse ergab sich folgendes Bild: Vitalkapazität, absolute Sekundenkapazität, Atemgrenzwert direkt und indirekt haben sich erheblich verbessert mit einer hohen Signifikanz mit $p = \text{unter } 0,01$.

Relative Sekundenkapazität und spezifische Ventilation zeigten eine geringere Verbesserung mit nur schwacher Signifikanz mit $p = \text{knapp unter } 0,05$.

Alle Abweichungen der Kontrollgruppe vom Ausgangswert waren durchweg nur zufälliger Natur.

A n h a n g
=====

Spirogramme vor und nach Bisolvonbehandlung

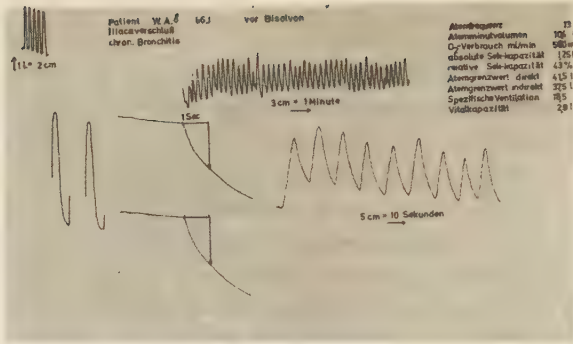


Abb. 16 Vor Bisolvon

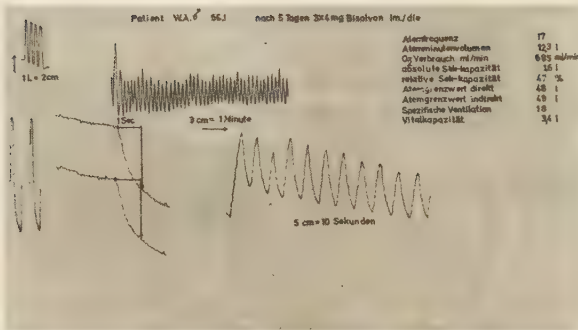


Abb. 16a Nach Bisolvon (3 mal 4 mg i.m./die
über 5 Tage)

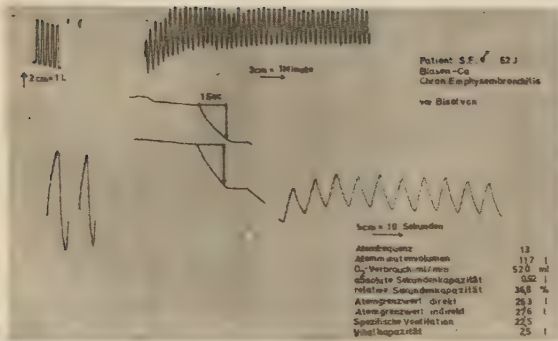


Abb.17 Vor Bisolvon

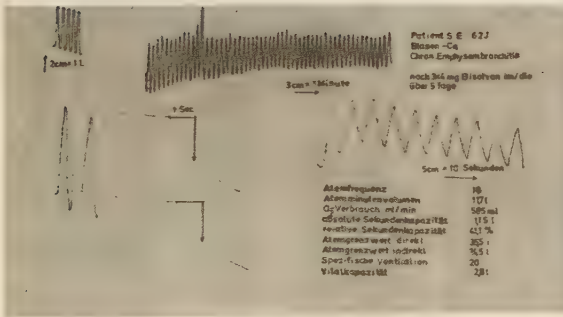


Abb.17a Nach Bisolvon (3 mal 4 mg i.m./die
über 5 Tage)

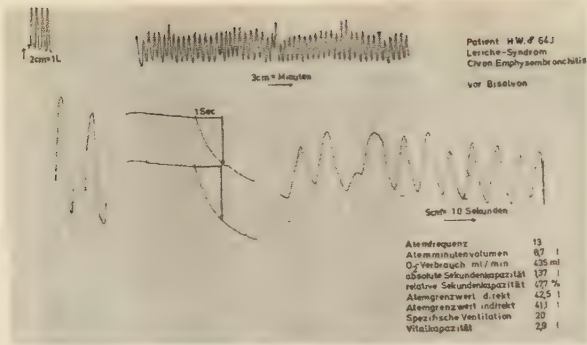


Abb.18 Vor Bisolvon

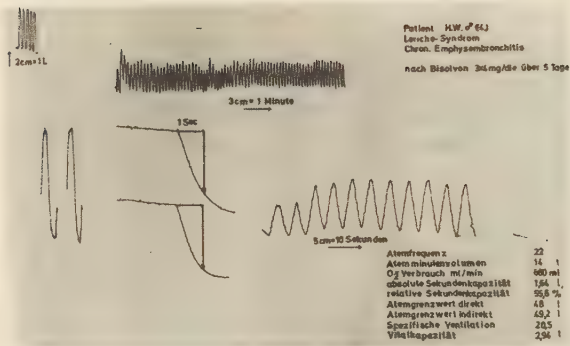


Abb.18a Nach Bisolvon (3 mal 4 mg i.m./die
über 5 Tage)

Literaturverzeichnis

1. ADELMANN, G.

Bisolvon ein vorwiegend sekretolytisches und sekretomotorisches Expektorans

Med.Mschr. 19, 325-327 (1965)

2. ALBERT, J., LÖFSTRÖM, B. PERNOW

Postoperativ pulmonary complications

Acta chir.scand. 129, 395-403 (1965)

3. BARTELS, H., E.S.BÜCHERL, C.W.HERTZ, G.RODEWALD, M.SCHWAB

Lungenfunktionsprüfungen. Methoden und Beispiele klinischer Anwendung

Springer-Verlag 1959, Berlin-Göttingen-Heidelberg S.76-80

4. BARTELS, H., E.S.BÜCHERL, C.W.HERTZ, G.RODEWALD, M.SCHWAB

Lungenfunktionsprüfungen. Methoden und Beispiele klinischer Anwendung

Springer-Verlag 1959, Berlin-Göttingen-Heidelberg S.91-92

5. BALDAMUS, U., G.GRIES

Über das Verhalten von Mucopolysacchariden, Mucoproteiden und Stickstoff des Sputums unter dem Einfluß von N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-ammoniumchlorid

Therap.Umsch. 22,7,362-364 (1965)

6. BECKER, W.H.

Postoperative tödliche Komplikationen in der Greisen-Chirurgie

Langenbecks Arch.u.Dtsch.Zschr.Chir.287, 171-172 (1957)

7. BROGHAMMER, H.
Ergebnisse spirometrischer und blutgasanalytischer
Untersuchungen an Lungenkranken bei symptomatischer
Therapie mit Micoren-Ephedrin in Abhängigkeit von
definierten Ventilationsstörungen
Anaesthesia 14, 210-212 (1965)
8. BÜRGI, H.
Sputum-Mukopolysaccharide
Schw. Med. Wschr. 95, 274 (1965)
9. BÜRGI, H.
In vitro-Untersuchungen mit dem Bronchosekretolytikum Bisolvon
Praxis 54, 1327-1330 (1965)
10. BÜRGI, H., J. REGLI
Ergänzungen zu früher publizierten Befunden über
den Wirkungsmechanismus von N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-ammoniumchlorid
Therap. Umsch. 24, 116-118 (1967)
11. CELIO, A., A. PIEUK
Operative und Gesamtmortalität im Greisenalter
Wien. Med. Wschr. 107, 129-132 (1957)
12. CRUCHAUD, S.
Das Asthma bronchiale
Acta clin. 4, 45 (1965)
13. CSERNOHORSZKY, V., J. LITHELY, P. KELTAI, K. STEKKER,
E. WAGNER
Über die Bedeutung der Lungenfunktionsprüfungen
vor abdominalen Operationen
Anaesthesia 15, 262-263 (1966)

14. ENGELHORN, R.E., S.PÜSCHMANN
Pharmakologische Untersuchungen über eine Substanz
mit sekretolytischer Wirkung
Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.) 13, 474-480 (1963)
15. FISCHNALLER, M., E.SCHWARZENBERG, E.WRBKA
Zytologisch-diagnostische Untersuchungsergebnisse
nach Sputumprovokation mit Bisolvon
Wien, Klin. Wschr. 79, 1-3 (1967)
16. FRYDA-KAURIMSKI, Z., G.BEIN
Ein neues Sekretolytikum in klinischer Sicht
Med. Welt 14, 700-703 (1965)
17. GRIMMEISEN, H.
Die prae-, intra- und postoperative Asthmabekämpfung
Anaesthesist 15, 51-52 (1966)
18. GORDONOFF, T.
VIe Congres int.therap., Straßburg 1959, S.121
19. GORDONOFF, T.,
Über den Standort der Expektorantien
Therap.Umsch. 22, 13-20 (1965)
20. HAMM, J., E.HUNEKOHL
Zur Wirkung des Expektorans N-Cyclohexyl-N-methyl-
(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-ammoniumchlorid auf die
Atemmechanik
Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.) 16, 209-212 (1966)
21. HARTUNG, W.
Zur pathologischen Anatomie chronischer Lungen-
erkrankungen, insbesondere im Hinblick auf Verän-
derungen der Bronchialschleimhaut
Therap.Umsch. 22, 7-13 (1965)

22. HAUSCHILD, F.
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
VEB. Georg-Thieme-Leipzig, S. 460-467 (1961)
23. HENNEBERG, U.
Kontrolle der Ventilation in der Neugeborenen-
und Säuglingsanaesthesie
Springer-Verlag 1968, Berlin-Heidelberg-New-York
24. HEROLD, G.
Auswertung von 246 Narkosen bei Patienten mit
mehr als 80 Lebensjahren
Med. Diss. Berlin 1966
25. HOFFMANN, V.
Der postoperative Verlauf nach Eingriffen an
inneren Organen bei 70-jährigen
Langenbecks Archiv u. Dtsch. Zschr. Chir. 287,
132-142 (1957)
26. HUBER, P.
Zur praeoperativen Beurteilung der Gefährdung
alter Patienten
Langenbecks Archiv u. Dtsch. Zschr. Chir. 187,
147-150 (1957)
27. HÜGIN, W.
Fragen der Anaesthesie bei Operationen an Greisen
Langenbecks Archiv u. Dtsch. Zschr. Chir. 287,
162-167 (1957)
28. JOSS, H., P. H. ROSSIER und A. BÜHLMANN
Die Lungenfunktion im Alter
Schw. Med. Wschr. 37, 806 (1957)
29. JUNGE, W., W. GÜNTNER, E. HASLREITER, K. HESS, M. LOOS
Erfahrungen mit dem neuen Sekretolytikum Bisolvon
Med. Klin. 60, 2058-2061 (1965)

30. JURCZYK, W., K. STENGER, R. KRZYWINSKY

Lungenkomplikationen und Störungen der Atemfunktion nach chirurgischen Eingriffen im Abdomen

Anaesthesist 14, 221-222 (1965)

31. KÖHLER, E. R.

Die Viskosimetrie des Sputums nach Applikation unterschiedlich wirksamer Pharmaka

Therapiewoche 14, 15, 691 (1964)

32. KRUG, F.

Beeinflussung des Hustens unter einem neuen Expektorans, untersucht mit einer neuen elektroakustischen Methode

Therap.Umsch. 22, 68-69 (1965)

33. KRUG, F.

Untersuchungen zur Wirksamkeit von Bisolvon

Forsch.Praxis.Fortbild. 17, 99-102 (1966)

34. LILL, H.

Ergebnisse der Chirurgie im Alter

Langenbecks Archiv u.Dtsch.Zschr.Chir. 287, 156-159 (1957)

35. LOTZ, H.

Erfahrungen mit Bisolvon aus der Sicht der wärk - ärztlichen Praxis

Therapiewoche 13, 22, 1119 (1963)

36. MAURER, H.

Früh- und Spätfolgen der Eröffnung der Luftwege (Tracheotomie, Laryngektomie) und deren therapeutische Probleme

Therap.Umsch. 22, 7, 332-335 (1965)

37. MERKER, H.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Wirksamkeit von N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-ammoniumchlorid auf das Bronchialepithel der Ratte

Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 16, 509-516 (1966)

38. NAEGELI, T.
Beurteilung einiger chirurgisch-geriatischer
Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung von
Prophylaxe und Behandlung
Mediz. 2460-2463 (1959)
39. NEUFANG, O.
Klinische Erfahrungen zur Therapie der chronischen
Bronchitis mit Bisolvon-Rauminhalation
Med.Klin. 39, 1548-1550 (1964)
40. NISSEN, R.
Die Chirurgie des alternden Menschen
Int.3, 151 (1962)
41. PERRET, C.
Die respiratorische Insuffizienz
Acta clin. 6, 44-45 (1965)
42. POSTH, H., E.N.TIETZ
Die prognostische Bedeutung der Spiroergrographie
bei Operationen im höheren Lebensalter
Langenbecks Archiv u.Dtsch.Zschr.Chir. (1957)
287, 142
43. RODEWALD, G., H.HARMS
Bedeutung und Behandlung postoperativer respira-
torischer Insuffizienzen
Langenbecks Archiv u.Dtsch.Zschr.Chir. 319, 1003-
1014 (1967)
44. ROGALLA, E.
Expektorantien in der Behandlung von Lungener-
krankungen im Hochgebirgsklima
Schw.Med.Wschr. 96, 1591-1594 (1966)
45. ROSSIER, P.H., H.MEAN
L'insuffisance pulmonaire. Ses diverses formes
Schweiz.Med.Wschr. 73, 327 (1943)

46. ROSSIER, P.H., A.BÜHLMANN, K.WIESINGER
Physiologie und Pathologie der Atmung
Springer-Verlag 1958, Berlin-Göttingen-Heidelberg.
47. SCHERRER, M.
Klinische Methoden zur Beurteilung der Leistungs-
breite der chronisch kranken Lunge
Langenbecks Archiv u.Dtsch.Zschr.Chir. 304, 179-
188 (1963)
48. SCHORER, F.
Altersveränderungen und ihre Berücksichtigung bei
der Anaesthesie
Anaesthesia 6, 381-386 (1957)
49. SEITH, U.
Klinisch-experimentelle Untersuchungen im Doppel-
blindversuch zur pharmakodynamischen Wirkung
von Alupent bei gleichzeitiger Bisolvon-Therapie
Med.Welt 17, 1982-1984 (1966)
50. SEYFARTH, K.A.
Verkürzung der Eliminationszeit von Röntgen-
kontrastmittel bei Bronchographien unter einem
Bronchosekretolytikum
Prax.d.Pneumol. 18, 803 (1964)
51. STAHLMANN, W., F.SIEHOFF, H.-G.MATHEY, H.WEIS
Die parenterale Behandlung von Erkrankungen des
Respirationstraktes mit Bisolvon.
Dtsch.med.J. 17, 478-480 (1966)
52. WAWERSIK, J.
Pneumotachographie
Anaesthesist 9, 259-263 (1965)
53. WEIS, H.
Bisolvon-Ampullen auf einer chirurgischen
Abteilung
Therap.Umsch. 22, 390-391 (1965)

54. WEISBROD, M.K.

Bisolvon-Linctus, ein Sekretolytikum bei
pulmonalen Erkrankungen

Ärztl.Praxis 88, 3012 (1966)

55. WÖLFEL, H.

Verminderung des Operationsrisikos bei älteren
Patienten durch ein Sekretolytikum

Therap.Gegew. 104, 516-521 (1965)

56. ZIMMERMANN, W.E.

Ergometrie, arterielle Blutgase und Veränderungen
des Säure-Basenhaushaltes zur Beurteilung
chronischer und akuter Ateminsuffizienzen

Langenbecks Archiv u.Dtsch.Zschr.Chir.304, 215-
223 (1963)

Herrn Professor Dr.E.Kolb danke ich für die
Überlassung des Themas.

Außerdem schulde ich Herrn Priv.Doiz.Oberarzt
Dr.U.Henneberg Dank für großzügige Anleitung
und Anregungen bei der Durchführung der Un -
tersuchungen.

Lebenslauf

Am 4. November 1938 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Johannes Schröder und seiner Ehefrau Hilde, geb. Wolff, in Berlin geboren.

Während des Krieges wohnten wir in Ostpreußen. 1945 kam die Familie wieder nach Berlin zurück, wo ich vom Herbst gleichen Jahres die 19. Grundschule besuchte. 1951 wechselte ich auf die Bertha von Suttner - Schule, an der ich 1958 die Reifeprüfung ablegte. Im Mai gleichen Jahres begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, legte hier 1959 das Vorphysikum und 1961 das Physikum ab. Nach einem Gastsemester in Gießen beendete ich das Studium 1964 mit dem medizinischen Staatsexamen in Berlin.

Nach zweijähriger Medizinalassistentenzeit erlangte ich am 31. Dezember 1966 die Bestallung als Arzt und bin seit dieser Zeit Assistent am Institut für Anästhesiologie der Freien Universität Berlin. Seit dem 21. August 1965 bin ich verheiratet und habe eine Tochter.

